UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1961 N° 76

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MUCOVISCIDOSE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en juin 1961

PAR

Pierre LEVY

MEMBRES DU JURY..

MM. SOREL, *Président.*
VALDIGUIÉ
BARDIER
DOUSTE-BLAZY
Assesseurs
BOUISSOU, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve R. LION
16, Rue Lakanal, 16
1961

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE LA MUCOVISCIDOSE

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . .. MM. Lazorthes.
ASSESSEUR. . . .. Delas.
DOYENS HONORAIRES..... Gorse, Calvet, Lefebvre. Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Vallois, Clermont, Ducuing, Ribaut, Nanta, Tapie.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale.....	MM	Mériel,
Clinique médicale.....		Gadrat.
Clinique chirurgicale et Gynécologie.		Fabre (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer.		Grimoud
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.....		Virenque.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques.....		Bazex.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		Morel.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		Lhez.
Clinique médicale infantile et Puériculture.		Sorel (R.).
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.		Riser.
Clinique obstétricale.....		Guilhem.
Clinique odonto-stomatologique.		Cadenat.
Clinique ophtalmologique....		Calmettes.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale.....		Calvet.
Clinique traumatologique des membres.		Rieunau.
Accouchement et Obstétricie sociale.		Pontonnier.
Anatomie.		Lazorthes
Anatomie appliquée.....		Poulhès.
Anatomie pathologique.....		Fabre (J.).
Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale.....		Andrieu.
Chimie biologique.....		Valdiguié (P.).
Electro-radiologie.		Marquès.
Embryologie.		Broussy.
Histologie.		Bimes.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.		Darnaud.
Médecine légale et du Travail		Planques.
Médecine sociale.....		Bounhoure.
Parasitologie.		Bouisset
Pathologie chirurgicale.....		Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale.....		Sendrail.
Physico-Chimie.		Auvergnat.
Physiologie.		Soula.
Physiologie appliquée et Pharmacologie.		Baisset.
Physique biologique et médicale.		Bugnard.
Propédeutique médicale		Géraud.
Thérapeutique.		Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie gén. et comparée..	MM.	Coulouma.
Pathologie médicale.....		Laporte J.
Bactériologie.	Mme	Enjalbert.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie.	MM.	Laporte Y.
Biochimie médicale.....		Douste-Blazy.
Physique médicale.....		Bru.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique	MM.	Bousson.
Histologie et Embryologie...		Planel.
Parasitologie		Ruffié (J.).
Physiologie		Montastruc.

AGREGES

Pathologie médicale.....	MM.	Monnier.
—		Ribaut.
—		Delaude.
—		Calazel.
Pathologie chirurgicale	MM.	Enjalbert.
—		Ficat.
—		Pasquié.
—		Souquet.
Médecine légale et Médecine du Travail	MM.	Grèzes-Rueff.
Odonto-stomatologie.		Cadenat (H.)
Pédiatrie.		Bardier (A.)
Rhumatologie.		Ruffié (R.).

AGREGES LIBRES

Anatomie.	MM.	Thomas.
Obstétrique.		Déodati.
Oto-Rhino-Laryngologie. . ..		Claux.
Pathologie chirurgicale.....		Dieulafé.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique, Cryptogamie.....	Mme	Dulucq-Mathou.
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle.	MM.	Bourbon.
Chimie pharmaceutique.....		Blanc.
Zoologie.		Delas.
Matière médicale.....		Vincent.
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie.		Caujolle.
Pharmacie galénique.....		Stanislas.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . . .. M. Couturier.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles.....	Mlle	Meynier.
	M.	Roux.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Sciences naturelles.....	MM.	Breuillaud.
Sciences physiques.....		Pitet.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal.....	M.	Roche.
Secrétaire.	Mme	Laffont.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1961 N° 76

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MUCOVISCIDOSE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en juin 1961

PAR

Pierre LEVY

MEMBRES DU JURY..
- MM. SOREL, *Président.*
- VALDIGUIÉ, BARDIER, DOUSTE-BLAZY — *Assesseurs*
- BOUISSOU, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve R. LION
16, Rue Lakanal, 16
1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A qui je ne saurais assez dire ma très grande affection et ma reconnaissance.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MON FRÈRE ET A MA BELLE-SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0042

AVANT-PROPOS

Qu'il nous soit tout d'abord permis de présenter nos respectueux remerciements à notre Maître, M. le Professeur SOREL, Professeur de Clinique médicale infantile et de Puériculture, Chevalier de la Légion d'Honneur, qui a bien voulu présider notre jury de thèse, et à M. le Professeur Paul VALDIGUIÉ, Professeur de chimie biologique, à M. le Professeur André BARDIER, Professeur agrégé de pédiatrie, médecin des hôpitaux, à M. le Professeur Louis DOUSTE-BLAZY, Professeur à la Faculté, à M. le Professeur Hubert BOUISSOU, Maître de conférence agrégé d'anatomie pathologique.

Notre Maître le Professeur SOREL nous a accueilli dans son Service comme externe, puis comme élève du diplôme d'études spéciales de pédiatrie. Il nous a fait ensuite le très grand honneur de nous confier la responsabilité de son laboratoire.

Sa grande expérience de la médecine, sa profonde culture, son sens de l'humain, nous rendent fier d'être de ses élèves et heureux de travailler dans son Service.

Il nous a encouragé à mener à terme ce travail et nous lui exprimons toute notre reconnaissance.

M. le Professeur VALDIGUIÉ a su, au cours de nos études, nous initier à la chimie biologique et nous donner le goût de cette discipline. Nous lui exprimons toute notre gratitude de nous avoir accepté parmi ses élèves.

M. le Professeur BARDIER nous a guidé dans nos études de pédiatrie. Il nous a fait profiter de son enseignement si vivant, de sa large expérience médicale. Nous le remercions de la bienveillance qu'il manifeste à notre égard.

M. le Professeur DOUSTE-BLAZY nous a, depuis le début si lointain de nos études, assuré en toutes circonstances de son amitié et nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer notre profond attachement.

M. le Professeur BOUISSOU nous a fait bénéficier de ses grandes compétences de clinicien et d'anatomopathologiste. Nous le remercions de la bienveillante sollicitude qu'il manifeste à notre égard.

Nous remercions tous les assistants et chefs de cliniques de l'Ecole de Pédiatrie des conseils qu'ils ont su nous prodiguer.

Introduction

La découverte de l'anomalie sudorale de la maladie fibrokystique du pancréas, est venue bouleverser la conception pathogénique de cette maladie et en faciliter le diagnostic.

Longtemps méconnue car elle se manifeste par une symptomatologie commune à de nombreuses affections, elle a été considérée d'abord, grâce aux constatations anatomopathologiques comme une seule atteinte du pancréas, puis comme une dysplasie fibrokystique des glandes à mucus.

L'anomalie sudorale oblige à réformer cette conception puisque les glandes non productrices de mucus sont également atteintes, et on peut la ranger dans les maladies héréditaires du métabolisme, « erreur innée du métabolisme » selon le terme imaginé par GARROD où les gènes pathologiques apportent un trouble dans le métabolisme cellulaire.

La constatation dans le Service du Professeur SOREL, de trois cas de mucoviscidose dont le diagnostic a été porté grâce à la découverte de l'anomalie sudorale, l'absence de signes digestifs pour deux d'entre eux, nous a incité à reprendre les grandes lignes de cette maladie.

Dans un premier chapitre, nous avons étudié les principaux signes cliniques et les différents examens de laboratoire proposés à l'heure actuelle pour affirmer le diagnostic.

Dans la deuxième partie, nous décrivons les lésions anatomopathologiques et exposons les conceptions pathogéniques.

Nous relatons le résultat des enquêtes génétiques faites par différents auteurs.

Le traitement est enfin analysé, montrant que des résultats encourageants sont enregistrés, surtout dans les formes les moins graves.

Historique

Après les travaux de Claude Bernard, en 1846, sur la sécrétion pancréatique, on rapporte des cas d'enfants stéatorrhéiques, symptômes liés à une insuffisance pancréatique.

Garrod et Hurtley, en 1913, rapportent une observation de stéatorrhée familiale, touchant deux enfants dont un est mort à onze mois de broncho-pneumonie. En 1920, Passini, Miller, Perkins rattachent des cas semblables à une insuffisance pancréatique, et décrivent des lésions anatomiques d'atrophie acineuse avec dilatation des canaux excréteurs.

Clark et Harfield, Wilson et Dubois isolent de la maladie cœliaque, un groupe de stéatorrhées caractérisées par leur début précoce, la fréquence des complications respiratoires et la gravité du pronostic.

Dorothy Andersen, en 1938, assure à la maladie son entité nosologique, maladie particulière existant à la naissance, survenant par famille et individualise trois groupes : l'ileus méconial, les formes du premier âge associant des manifestations digestives

et pulmonaires et les formes tardives qui prennent le masque de la maladie cœliaque.

Farber, en 1944, suggère qu'il s'agit d'un trouble d'origine génétique de la sécrétion élaborée par toutes les glandes muqueuses de l'organisme.

La découverte des anomalies électrolytiques de la sueur par Darling, en 1953, Di Sant Agnese, devait en apporter des critères de diagnostic formel, et en réformer les conceptions pathogéniques.

Etiologie

La mucoviscidose n'est pas une affection très rare et le nombre des observations s'accroît au fur et à mesure que la connaissance de la maladie progresse.

L'examen histologique des pancréas, prélevés lors des autopsies, la révèle dans 3,4 % des constatations de Bodran, 4,8 % des cas de Farber, 6 % de Bostick et Rinehart, Gluck et Mac Intosh avancent le chiffre de un cas de mucoviscidose pour 600 enfants nés vivants, Goodman et Reed envisagent une fréquence de 0,7 à 1 ‰. Baumaun a dépisté 7,22 cas pour 10 000 naissances. La proportion donnée comme classique de 1 ‰ aux U.S.A. semble plausible, en France également.

Le sexe n'a aucune influence sur le déterminisme de la maladie ainsi que l'ont vérifié tous les auteurs.

Le caractère familial est l'un des traits essentiels de l'affection. L'atteinte de plusieurs enfants issus d'un même couple est fréquente, le rang de la naissance ne joue aucun rôle, on admet à l'heure actuelle l'hypothèse d'une hérédité récessive autosomique.

Observations

OBSERVATION N° 1

Enfant H... (Martine), 4 mois.

Cette enfant entre dans le Service du Professeur SOREL en avril 1960 pour des troubles respiratoires très importants. Les parents sont en bonne santé.

Le début apparent de la maladie se situe en mars 1960, l'enfant présente une dyspnée importante, accompagnée d'une cyanose progressivement croissante.

A l'entrée, son hypotrophie frappe d'emblée, elle pèse 4,500 kg. La température est de 36,8°C.

L'examen clinique n'apporte pas de renseignements.

L'examen otologique révèle une otite bilatérale.

Il n'y a pas d'anomalies des selles.

La radiographie pulmonaire montre une légère accentuation de la trame bronchique.

La formule et numération globulaire donnent les chiffres suivants :

G. R.	4 140 000
G. B.	11 400
Polynucléaires neutrophiles.	55
Lymphocytes.	43
Monocytes.	2

Le culot urinaire est normal.

La thérapeutique mise en œuvre consiste en perfusions intraveineuses associées aux antibiotiques : oracilline et érythromycine.

Le dosage du chlore de la sueur donne le chiffre de 130 milliéquivalents par litre.

La recherche de la trypsine dans les selles est positive.

L'épreuve d'iodurée provoquée est positive.

Le diagnostic de mucoviscidose est donc porté malgré l'absence de troubles digestifs.

Malgré la thérapeutique par les antibiotiques, l'état de l'enfant s'aggrave.

L'auscultation pulmonaire révèle la présence de râles humides fins.

Une hépatomégalie se constitue.

L'enfant vomit après ses biberons. La courbe de poids descend. La toux devient très importante accompagnée de cyanose.

La radiographie pulmonaire montre des opacités micronodulaires disséminées dans les deux champs pulmonaires.

La mort survient au mois de juillet.

L'examen anatomopathologique montre :

— une fibrose scléreuse kystique du pancréas,
— pas d'altérations digestives,
— la rate légèrement fibreuse,
— bronchectasies.

En résumé. — Troubles pulmonaires très importants, sans altération du transit intestinal. Seul le test à la sueur permet d'affirmer le diagnostic confirmé histologiquement.

OBSERVATION N° 2

Enfant M... (Jean-Charles), 14 mois.

Cet enfant entre dans le Service du Professeur SOREL, en juillet 1960, pour des troubles digestifs à rechutes avec selles semi-liquides et abondantes, et des troubles respiratoires avec dyspnée et toux.

Les parents sont en bonne santé. Pas de collatéraux.

L'examen à l'entrée montre une hypotrophie importante : 7,500 kg. La température est normale. On constate un météorisme abdominal.

L'auscultation pulmonaire montre des râles bronchiques disséminés dans les deux champs pulmonaires.

L'examen otologique est négatif.

Le culot urinaire est normal.

Le taux des protéines sériques est de 60 g par litre.

La formule et numération globulaire donnent les chiffres suivants :

G. R.	5 100 000
G. B.	19 100
P. N.	42
Lymphocytes.	56
Monocytes.	2

La radiographie pulmonaire montre une accentuation de la trame bronchique parahilaire.

Le dosage du chlore de la sueur donne un taux de 135 milliéquivalents par litre.

La recherche de la trypsine dans les selles est négative.

Le test de lipiodol urinaire est négatif.

La thérapeutique consiste en antibiotiques, désinfectant intestinal, ferment pancréatique.

Malgré la persistance de la toux et de vomissements postprandiaux, l'enfant prend du poids et quitte le Service au mois d'août.

Il est revu vers la fin de l'année 1960.

L'état général est bon.

En résumé. — Mucoviscidose dont les signes d'appel sont caractéristiques.

Réponse favorable au traitement par les antibiotiques.

OBSERVATION N° 3

Enfant L... (Jean-François), 9 mois.

Cet enfant entre dans le Service du Professeur Sorel pour des troubles respiratoires apparus à l'âge de 6 mois environ, le 30 janvier 1961. Les parents sont en bonne santé.

Deux sœurs sont en bonne santé, mais un frère est décédé à l'âge de 6 mois d'une bronchopneumonie en juin 1951.

L'enfant né à terme pesait 3,850 kg.

Il est alimenté au lait sec demi-écrémé pendant 3 semaines, puis au lait de vache jusqu'à 3 mois.

Il présente alors des poussées thermiques à 39°C dans la journée, des vomissements, ses selles sont pâteuses. Remis au lait sec demi-écrémé tout rentre dans l'ordre.

Vers le sixième mois, apparaît une toux quinteuse.

L'enfant est apyrétique, mais perd du poids, à

l'âge de 7 mois, l'auscultation pulmonaire montre des râles fins à la base droite.

La radiographie pulmonaire découvre une opacité homogène triangulaire à la base droite.

Il n'y a pas d'adénopathie hilaire.

La formule et numération globulaire donnent les chiffres suivants :

G. R.	4 850 000
G. B.	10 600
Polynucléaires neutrophiles. . .	58
Eosinophiles.	3
Lymphocytes.	34
Monocytes.	5

Un mois après, une nouvelle radiographie pulmonaire montre la disparition de l'opacité homogène, la toux a disparu, mais dès l'arrêt du traitement la toux réapparaît, quinteuse ; vomissements, émissions de glaires, claires, muqueuses.

A l'entrée, le poids est de 6,900 kg. L'enfant est apyrétique.

A l'examen, on constate une déformation en carène du thorax. L'auscultation pulmonaire est normale. La formule et numération globulaire donnent les chiffres suivants :

G. R.	4 400 000
G. B.	7 500
P. N.	57
Lymphocytes.	37
Monocytes.	4
Eosinophile.	1
Plasmocyte.	1

Valeur globulaire : 0,99. Hémoglobine 80 %.

La radiographie pulmonaire montre une accentuation des arcs bronchiques.

L'examen otologique est négatif.

Le test à la sueur répété plusieurs fois, montre que le taux du chlore est de 85 milliéquivalents par litre. Absence de trypsine dans les selles.

L'épreuve du lipiodol urinaire ne montre pas d'élimination d'iode.

Le traitement par les antibiotiques est mis en œuvre.

L'état général est bon, mais les signes pulmonaires persistent. L'enfant ne prend pas de poids. Il quitte le Service à la fin du mois de février 1961 et revient le 11 mars 1961 pour des signes de broncho-pneumonie aiguë. Les selles sont normales. La température est à 40°C. L'auscultation montre des râles broncho-alvéolaires disséminés.

La radiographie pulmonaire montre deux foyers mal limités à la base droite.

Malgré les antibiotiques, l'enfant décède 2 jours après.

L'examen anatomopathologique montre :

— un foie congestif,

— pas de malformation visible des voies biliaires intrahépatiques,

— le poumon droit :

lobe inférieur bien aéré,

lobe inférieur et moyen congestifs,

— broncho-pneumonie prédominant dans ces deux lobes,

— les lésions du poumon gauche sont identiques,

— la rate très congestive, les follicules malpi-

ghiens ont leur nombre diminué avec leurs centres nécrotiques,

— pancréas : très peu de tissu fonctionnel qui est remplacé par du tissu fibreux, les canaux dilatés sont remplis d'un matériel acidophile. Les îlots de Langerhans sont normaux. Les lumières bronchiques sont remplies d'un matériel purulent. La plèvre est recouverte d'un exsudat fibrineux.

En résumé. — Mucoviscidose à prédominance pulmonaire.

Mais nous avons pu examiner les parents et les deux sœurs. On ne retrouve chez eux aucun signe pulmonaire ni digestif.

Des tests à la sueur sont pratiqués. Malheureusement on ne peut recueillir suffisamment de sueur chez les parents. Par contre, chez les deux sœurs, l'épreuve montre un taux de chlore normal.

Nous avons retrouvé l'observation du frère décédé en 1951, et on peut porter rétrospectivement le diagnostic de mucoviscidose.

Enfant L... (Jacques), 5 mois.

Enfant né à terme. Poids à la naissance : 3,500 kg.

Il est nourri à l'allaitement maternel puis au lait concentré.

A l'âge de trois semaines, il présente une otite à l'oreille gauche. Il tousse fréquemment depuis sa naissance. Il est hospitalisé pour des signes pulmonaires importants.

A l'entrée, l'enfant est hypotrophique. Poids : 4,130 kg.

La température est à 40°C. L'enfant présente un état toxique.

L'auscultation pulmonaire montre des signes de broncho-alvéolites disséminés.

La radiographie pulmonaire montre des opacités micronodulaires disséminées dans les deux champs pulmonaires.

La numération globulaire montre une polynucléose à 83 %.

Traité par les antibiotiques, la température baisse rapidement, mais la courbe de poids reste stationnaire, quinze jours après son entrée dans le Service, l'enfant décède brutalement.

En résumé. — Pneumopathie aiguë chez un enfant, chez qui on peut porter rétrospectivement le diagnostic de mucoviscidose.

Etude clinique

La mucoviscidose se présente sous des aspects divers, selon la date d'apparition des troubles. Ceux-ci peuvent survenir dès la naissance ou au contraire être plus tardifs.

La forme du nouveau-né est l'ileus méconial et représente environ 3 % de la totalité des mucoviscidoses.

L'enfant est normal à la naissance, mais les manifestations cliniques sont précoces. Le premier jour il n'évacue pas son méconium, le deuxième jour il refuse son biberon, l'abdomen se ballonne et on voit apparaître sous la paroi des ondulations péristaltiques. Puis apparaissent des vomissements, des signes de déshydratation.

Devant ce tableau clinique d'occlusion néo-natale, peu d'arguments cliniques plaident en faveur du diagnostic. Le toucher rectal élimine une imperforation anale; on peut exceptionnellement percevoir à travers la paroi abdominale des anses intestinales très dures.

L'examen radiologique de l'abdomen sans préparation, permet parfois le diagnostic en montrant une dilatation aérique des anses grêles se continuant par un segment intestinal de calibre moins important,

siègeant à la partie inférieure de l'abdomen et à droite, d'apparence mouchetée due à un mélange de gaz et de méconium.

Si l'état de l'enfant le permet, un lavement opaque objective un microcolon qui est perméable jusqu'au moment où la substance opaque entre en contact avec le méconium. L'évolution spontanée est rapidement fatale.

Ceci justifie l'intervention systématique, mais les malades meurent en majorité les jours suivants par occlusion persistante, choc opératoire ou complications pulmonaires suppuratives.

Les formes du nourrisson se caractérisent par des troubles de l'état général, l'insuffisance pancréatique et les troubles respiratoires.

Ce sont les formes à symptomatologie complète.

L'hypotrophie, qui peut être manifeste à la naissance, apparaît le plus souvent dans les premières semaines de la vie, on doit être surpris par la discordance entre cette hypotrophie et la prise effective d'une alimentation normale. Cette hypotrophie est surtout pondérale. La taille reste normale. La fièvre s'allume lors du premier épisode d'infection respiratoire.

Outre la voracité inconstante, ce sont des vomissements fréquents et des troubles du transit qui attirent l'attention. Les selles sont volumineuses, abondantes, claires, parfois décolorées, brillantes, huileuses, collantes, fétides, ces modifications peuvent apparaître dans les premiers jours de la vie ou coïncider avec le passage d'un lait à un autre, à l'adjonction de farineux ou au passage d'un régime varié.

L'infection des voies aériennes supérieures est à l'origine de toutes les manifestations respiratoires, sa ténacité et sa répétition doivent surprendre. La toux apparaît. Elle est sèche, spasmodique, quinteuse, coqueluchoïde. Elle peut persister isolément plusieurs semaines. Elle peut s'accompagner de ronflement inspiratoire. Elle cède à un traitement antibiotique mais récidive peu après.

La dyspnée survient d'abord légère aux efforts au moment des repos, puis elle devient bruyante, ronflante.

Puis survient un épisode aigu d'infection pulmonaire qui revêt l'aspect d'une broncho-pneumonie et peut entraîner la mort. Si l'enfant survit, l'évolution prend une allure cyclique d'obstruction bronchique et d'infections broncho-pulmonaires de plus en plus graves.

Entre les poussées, la courbe thermique est irrégulière avec chute de poids, La dyspnée persiste avec une toux quinteuse incessante et une expectoration visqueuse blanchâtre ou purulente.

A l'examen clinique, l'aspect de l'enfant est assez caractéristique : hypotrophie, cyanose, dyspnée. Le thorax est dilaté, le sternum projeté en avant. Il existe des zones de matité, de tympanisme, des râles humides disséminés dans les deux champs pulmonaires avec des foyers de râles fins.

Sur les clichés radiographiques de face, le thorax est évasé dans son diamètre inférieur, les côtes sont horizontales, les espaces intercostaux élargis, les coupoles diaphragmatiques aplaties, de profil on note un élargissement du diamètre antéro-postérieur du thorax avec une projection du sternum en avant.

Il existe des opacités hilaires arrondies avec accentuation des images broncho-vasculaires, des troubles de la ventilation, une atélectasie segmentaire, un emphysème souvent généralisé, des images de broncho-pneumonie.

L'abdomen est volumineux.

Un gros foie a été noté lors de défaillance cardiaque, mais il existe des formes dissociées :

Les signes respiratoires annoncent la maladie, et grâce au test à la sueur, nous pouvons les déceler, et tout au long de leur évolution les manifestations digestives restent muettes. Au contraire, des troubles digestifs isolés rappellent ceux de la maladie cœliaque.

Un certain nombre d'accidents sont susceptibles d'émailler l'évolution, et on a décrit :

Le coup de chaleur à l'occasion d'une température ambiante élevée qui se manifeste par des signes de déshydratation aiguë. La découverte de l'hyperconcentration électrolytique de la sueur devait expliquer la pathogénie de ces accidents.

La xérophtalmie par avitaminose A, des hémorragies par hypoprothrombinémie, des lésions myocardiques avec nécrose musculaire sous-endocardique ou fibrose extensive jeune prédominant à la partie moyenne du myocarde. La mort survient par défaillance cardio-respiratoire. En raison de nombreuses similitudes anatomo-cliniques avec le béribéri infantile une avitaminose B liée à une perturbation de la flore intestinale, et aux traitements antibiotiques prolongés est envisagée. Une hypoprotéinémie avec œdème. Une hépatomégalie avec stéatose. Une cirrhose hépatique liée à

l'obstruction des canalicules biliaires avec parfois des signes d'hypertension portale : ascite, circulation collatérale, splénomégalie, hémorragies digestives.

Chez l'enfant jeune, jusqu'à 15 ans, on retrouve les mêmes formes cliniques, mais les formes digestives seraient les plus fréquentes.

Les formes mineures qui seraient le fait des hétérozygotes se manifesteraient par des troubles digestifs, des infections pulmonaires à répétition, voire même une hypotrophie.

A l'heure actuelle, des enquêtes sont faites par les pneumologues pour essayer de dépister ces formes mineures grâce à la perturbation du test à la sueur.

Etienne BERNARD et ses collaborateurs, ayant effectué des tests à la sueur chez 70 de leurs malades présentant des affections pulmonaires variées, ont trouvé des chiffres normaux sauf chez 8 des 31 présentant des bronchopathies chroniques, alors que chez les 39 autres les tests étaient normaux.

NOOD trouve sur 24 adultes porteurs d'emphysème obstructif, 5 dont les tests sont positifs.

PETERSON trouve sur 249 sujets 10 dont les tests sont positifs sur un total de 56 bronchitiques, et sur ces 5 malades 4 se sont trouvés porteurs d'un trouble de l'absorption des graisses neutres marquées par l'iode 131.

L'examen biologique

Les examens de laboratoire ont pour but la mise en évidence de l'insuffisance pancréatique et ses conséquences, et surtout de l'anomalie sudorale.

Nous avons utilisé essentiellement l'estimation de la trypsine fécale, le test d'iodurie provoquée et le dosage du chlore de la sueur frontale.

Nous allons envisager les différentes épreuves qui ont été proposées et nous développerons les méthodes que nous avons utilisées ainsi que le test des empreintes, proposé par SHWACHMAN.

1° *Recherche de l'insuffisance pancréatique.*

L'examen des selles permet de découvrir la stéatorrhée et la présence de graisses neutres non dédoublées.

L'épreuve de la digestion du film de gélatine permet l'estimation de la trypsine : il consiste, après avoir découpé un fragment de film radiologique et gratté la gélatine sur une seule face, à déposer sur la face intacte à intervalles réguliers une série de gouttes de dilution acqueuse de selle à examiner (dilution au 1/5^{e}, 1/10^{e}, 1/20^{e}, 1/40^{e}) ainsi qu'une goutte d'eau qui sert de témoin. On introduit l'ensemble dans une boîte de Pétri pour éviter l'évaporation de l'eau et on maintient 1 heure à

l'étuve à 37°C. Au bout de ce temps, on lave le fragment de film radiologique en l'agitant dans un bac à eau froide.

Normalement, la trypsine fécale digère la gélatine jusqu'à la dilution au 1/20^{e} ou 1/40^{e}, formant un trou à l'emporte-pièce. Le témoin reste négatif. Dans les cas pathologiques, on ne constate aucune digestion ou seulement pour la première dilution. Mais il faut savoir que cette épreuve n'est valable que pour le nourrisson de moins de 18 mois.

Egalement, lorsque le transit digestif est trop long, la trypsine peut être détruite dans le colon et on obtiendra de fausses réactions négatives, ou au contraire la pullulation bactérienne peut synthétiser un enzyme protéolytique et donner de fausses réactions positives.

L'épreuve d'iodurie provoquée par ingestion d'huile iodée permet d'explorer l'activité lipasique du suc pacréatique.

Les enfants reçoivent une quantité de lipiodol proportionnelle à leur âge. L'iode est dosé dans les urines fractionnées en trois échantillons. Le pourcentage d'iode éliminé par 24 heures est déterminé en rapportant la quantité éliminée en 24 heures à la quantité administrée.

Le lipiodol doit être introduit directement dans la bouche de l'enfant. Mélangé au lait, il s'émulsionne mal et tombe au fond du biberon.

L'épreuve dure 24 heures et on recueille les urines de 0 à 6 heures, de 6 à 12 heures, de 12 à 24 heures.

Après avoir noté le volume des trois échantillons d'urine, on prélève 20 cm^{3} de chacun d'eux, on les

introduit dans des tubes à essai de 50 cm^3 environ, on ajoute 2 cm^3 d'acide nitrique pur, 1 cm^3 de perchlorure de fer et 10 cm^3 de chloroforme; après avoir agité vingt fois par retournement, on laisse reposer 15 minutes environ à l'obscurité et on compare la coloration du chloroforme à celle d'une gamme étalon, préparée à partir d'une solution-mère titrant: 1 g d'iode par litre (soit 1,30 g d'iodure de potassium par litre), et titrant : 0,75 g, 0,50 g, 0,35 g, 0,25 g, 0,10 g, 0,05 g d'iode par litre.

La gamme est traitée de la même façon que le dosage.

La comparaison des couleurs, permet la mesure approximative par litre, on peut calculer ainsi la quantité éliminée dans chaque échantillon, la quantité éliminée en 24 heures et le pourcentage d'élimination.

Le test au lipiodol n'est jamais négatif chez les enfants normaux, il peut être exceptionnellement perturbé : au cours des pneumopathies aiguës ou chroniques de façon transitoire, lorsque le sujet reçoit du P.A.S., s'il existe une insuffisance digestive sévère (ictère...). Dans la mucoviscidose l'élimination de l'iode est nulle ou très faible dans les cas où la symptomatologie digestive est présente.

Ainsi le test au lipiodol peut être pris en défaut, qu'il soit négatif en dehors de la mucoviscidose, qu'il soit positif chez celle-ci, il permet de préciser l'insuffisance pancréatique externe.

Les troubles de la digestion protidique peuvent être mis en évidence par l'épreuve d'hyperamino-acidémie provoquée.

L'ingestion de gélatine (1,50 g par kg de poids) n'entraîne aucune élévation de l'aminoacidémie.

L'étude directe du suc pancréatique prélevé par tubage duodénal après injection de sécrétine est théoriquement la plus satisfaisante. Pratiquement, elle est difficilement réalisable.

Le liquide recueilli est peu abondant, sa viscosité très augmentée. Il peut être intéressant d'étudier l'activité de la lipase, de l'amylase, de la trypsine. On trouve des formes à insuffisance partielle ou dissociée.

La recherche des conséquences biologiques de l'insuffisance pancréatique a amené à doser l'amylasémie et la vitamine A toutes deux abaissées.

La constatation d'une hypoprothrombinémie peut être la cause d'une carence d'absorption de la vitamine K.

2° *L'anomalie sudorale.*

Les épreuves proposées sont très nombreuses. Elles impliquent un certain nombre d'impératifs : nécessité d'un procédé inoffensif pour des enfants dont l'état général est souvent précaire, obtenir une quantité suffisante pour le dosage du chlore ou du sodium, enfin un procédé pratique tout en évitant au maximum les causes d'erreurs au cours du prélèvement et du dosage.

Les méthodes initiales proposées sont relativement peu pratiques, elles visaient à la précision car elles cherchaient à bien fonder l'existence de l'anomalie sudorale.

Une grande rigueur dans les mesures ne paraît pas absolument requise, étant donné les différences qui existent entre le normal et le pathologique. De même, il n'est pas indispensable de doser à la

fois les deux ions chlore et sodium, car leurs variations sont parallèles.

Méthode de Darling et Di Sant Agnese.

Le stimulus de sudation est la chaleur ambiante. L'enfant est placé dans une pièce dont la température oscille autour de 32°C.

Le coefficient d'humidité est fixé à 50 %.

La sueur recueillie est une sueur régionale, sueur sécrétée pendant l'épreuve par une même région du corps, partie moyenne de l'abdomen, sur une surface identique fixée à 12 cm^2. On dispose à cet endroit un carré de gaze préalablement déchloruré de 12 cm^2, cette gaze appliquée sur la peau lavée à l'eau distillée est maintenue par une feuille de matière plastique de dimensions légèrement supérieures, les bords sont collés à la peau par des bandes adhésives, à la fin de l'épreuve dont la durée oscille entre une heure et deux heures, la gaze est replacée dans un flacon hermétique.

La pesée du flacon avant et après l'épreuve renseigne sur le poids de la sueur. Les dosages après dilution de la sueur sont faits pour le chlore par la méthode de Schales, au photomètre à flamme pour le sodium.

Méthode de Shwachman.

Le stimulus utilisé est l'élévation de la température et la saturation en humidité fournies par l'individu lui-même maintenu dans une atmosphère close. L'enfant est enfermé jusqu'au cou dans un sac en matière plastique. La sueur est comme dans la méthode précédente recueillie sur un carré de gaze.

Méthode de Barbero.

Le stimulus est la chaeeur extérieure fournie suivant l'âge de l'enfant par l'atmosphère d'une isolette portée à 35°C ou par une forte lampe placée à proximité. L'enfant est allongé nu sur un drap en matière plastique, au bout de 20 à 40 minutes on voit perler la sueur, elle s'écoule sur le drap et on la recueille avec une seringue à tuberculine. Les quantités recueillies sont de l'ordre de 2 à 20 cm^3.

Méthode d'Aloin M. Mauer et Clark D. Nest.

Elle tire partie des propriétés diaphorétiques de certains parasympathicomimétiques. Les auteurs ont employé le mécholyl, la furméthide, l'urecholine, on injecte par voie intradermique quelques dixièmes de centimètres cubes du produit au centre d'une zone donnée de la peau de l'abdomen recouverte ensuite d'une gaze fixée comme dans la méthode de Darling.

La méthode de H. Lestradet, D. Jacob et Cl. H. de Menibus est celle que nous avons utilisée.

Elle est basée sur la notion de l'identité de la sueur de la région frontale et de celles des autres territoires cutanés.

Elle ne nécessite aucun local spécial, ni d'injection médicamenteuse. Elle permet un recueil facile chez les nourrissons et même chez les prématurés.

Elle ne fait courir aucun risque de déshydratation et est effectuée avec un pourcentage de succès très grand. Le matériel nécessaire pour cette technique est le suivant : papier-filtre sans cendre Durieux, étiquette rouge n° 111, sachets de matière plastique de 9 × 11 cm, un rectangle de plastique de 15 × 20 cm, une pince, une bande de crêpe de 5 cm

de large, de l'eau distillée, une balance de précision. On découpe un papier-filtre en deux, une moitié sert au recueil de la sueur, l'autre moitié sera utilisée comme témoin pour le dosage, on place le papier-filtre dans le sachet en matière plastique, après l'avoir pesé et noté, le poids en milligrammes, on ferme le sac avec deux trombones.

Le front de l'enfant est lavé trois fois à l'eau distillée y compris le rebord du cuir chevelu, puis séché avec du coton hydrophile.

Le papier-filtre est plié en deux de façon à n'occuper qu'une bande de 3 cm de haut sur 8 cm de long posé sur le front. On le recouvre du rectangle en matière plastique, maintenu par la bande de crêpe que l'on enroule autour de la tête.

L'enfant absorbe 150 à 200 ml de boisson chaude et est recouvert par deux couvertures.

Au nourrisson on offrira 100 ml de lait ou eau sucrée tiède. Le petit enfant transpire mieux, la tête enveloppée dans du coton cardé.

L'épreuve dure de 45 à 60 minutes.

Il est facile de se rendre compte que la sudation est suffisante en écartant la bande de crêpe. Le papier-filtre est imbibé.

A la fin de l'épreuve le papier-filtre saisi avec une pince est replacé dans le sac de matière plastique et repesé. Le dosage du chlore se fait selon la méthode de Schales.

Les réactifs: solution-mère de (NO_3) 2 Hg, 2 H_2O.

Placer 100 g de nitrate mercurique dans un flacon, ajouter 50 ml d'eau distillée et 1 à 2 ml de NO_3 concentré.

Dissoudre le sel et compléter à 1 litre.

Faire une solution au 1/100e de nitrate mercurique.

NO_3H N/3 : verser 23 ml de NO_3H concentré dans un litre d'eau distillée.

Indicateur : Solution de diphénylcarbazone à saturation dans l'alcool à 95°.

Solution titrée d'HCl N/10.

Etalonnage de la solution de nitrate mercurique.

Dans un bécher de 100 ml, mettre 1 ml de la solution HCl N/10, 2 ml de NO_3H N/3, 5 gouttes d'indicateur, 20 ml d'eau distillée, on verse la solution de nitrate mercurique au 1/100e jusqu'au virage du jaune au violet soit N ml.

Dosage : Le papier-filtre ayant servi au recueil de la sueur est placé plié au fond du bécher de 100 ml. Le sac de plastique est rincé deux fois avec 10 ml d'eau distillée, et cette eau placée dans le bécher. Le papier doit être complètement recouvert, on verse à la burette après avoir mis 5 gouttes d'indicateur et 2 ml de NO_3H N/3 le nitrate mercurique jusqu'au virage violet, soit n ml.

On procède même avec le papier-témoin, soit n'.

Le calcul de la concentration de chlore en meq/l est :

$$\frac{100 \times (n - n')}{N \times \text{poids de la sueur en milligrammes.}}$$

La quantité de sueur recueillie varie de 0,150 mg à 1 g, une quantité inférieure à 0,150 g peut être considérée comme un échec.

Le taux moyen de chlore chez les témoins est de 25 meq/l chez les malades de 120 meq/l.

Les écarts chez les témoins vont de 4 meq/l à 62 meq/l chez les malades de 86 à 170 meq/l.

Il est bien entendu qu'il est indispensable de répéter le test avant d'affirmer le diagnostic, car une grossière erreur technique est toujours possible.

Enfin, nous envisagerons la méthode des empreintes proposée par Shwachman qui semble surtout intéressante pour le dépistage des anomalies familiales, car elle ne donne que des estimations grossières qui demanderont parfois des tests de contrôle. On fait un mélange bien homogène avec 500 ml d'eau distillée et 25 g d'agar agar que l'on porte à ébullition. On ajoute 4,25 g de NO_3Ag que l'on mélange intimement avec un agitateur de verre lavé à l'eau distillée, puis 2,50 g de chromate de potasse tout en agitant pendant quelques minutes. On obtient une pâte fluide de coloration rouge-brique que l'on filtre avant de la déposer tiède dans des boîtes de Pétri dont le couvercle est doublé d'une feuille de papier-filtre qui absorbe la condensation. Les boîtes sont placées à l'abri de la lumière dans un frigidaire. La pâte se conserve huit jours.

Pour pratiquer le test, on nettoie au savon puis à l'eau distillée le doigt de la main, ou du pied, qui sert à l'empreinte.

Bien sécher, et attendre 15 minutes sans toucher à rien.

C'est un temps moyen pour obtenir une empreinte sans risque d'évaporation. On prend l'empreinte en appuyant modérément la surface cutanée sur le milieu en évitant de l'écraser pendant 15 secondes. La lecture doit se faire immédiatement, car la décoloration se modifie au bout de quelques heures. La décoloration est proportionnelle à la concentration en chlore et on peut établir une échelle de

décoloration. La teinte obtenue va du jaune-gris au jaune vif pour les concentrations élevées.

La sueur digito-palmaire est deux fois plus concentrée que la sueur corporelle.

Tels sont donc les tests qui permettent de montrer que le système glandulaire sudoripare est constamment perturbé dans la mucoviscidose alors que jusqu'alors on faisait de celle-ci une maladie spécifique des glandes à mucus.

Di Sant Agnese, Shwachman, Narser vérifiaient qu'un autre système glandulaire séreux présentait une anomalie secrétoire analogue, la salive des enfants atteints de mucoviscidose contient un taux de chlore et de sodium nettement plus élevés que ceux d'un groupe témoin.

Avant de conclure qu'il s'agissait d'un trouble autonome il était indispensable de savoir si l'anomalie sudorale et salivaire n'était pas un épiphénomène fonctionnel ou métabolique des troubles digestifs ou respiratoires.

Il n'existe aucun rapport proportionnel entre l'importance des troubles digestifs ou l'intensité de l'insuffisance pancréatique et le taux de concentration en électrolytes de la sueur. De même, avec les troubles respiratoires. A l'inverse, les témoins présentant des affections digestives, syndromes cœliaques, insuffisances pancréatiques isolées, entéropathies aiguës ou chroniques, ou respiratoires. dilatations des bronches, asthme, bronchite chronique, poumon cardiaque, ont des taux de chlore normaux. Depuis les travaux de Conn on sait que l'insuffisance surrénale figure parmi les facteurs susceptibles d'entraîner de fortes concentrations

sudorales en électrolytes. Il fallait montrer que les enfants atteints de mucoviscidose ne présentaient pas un certain degré d'hypocorticisme.

Les épreuves fonctionnelles destinées à révéler une insuffisance surrénale fonctionnelle (dosage des 17 cetostéroïdes), chez les malades atteints de mucoviscidose sont normales. Sauf dans les phases très aiguës de la maladie, l'électrolytémie est normale.

L'administration de DOCA ou d'ACTH fait effectivement baisser le taux des chlorures dans la sueur des malades atteints de mucoviscidose, mais cette chute est insignifiante, elle ne ramène pas le taux à la normale comme ce devrait être le cas, si un hypocorticisme était en cause.

Il existe dans la gamme des concentrations sudorales physiologiques et pathologiques une zone de transition comprise entre 60 meq/l et 80 meq/l de chlore, on trouve dans cette zone des sujets indemnes et des sujets atteints de mucoviscidose.

Parmi ces sujets indemnes, il en est d'apparemment normaux. Parmi eux, il y a lieu de supposer que certains sont porteurs de la tare génétique. Certains autres sont atteints d'insuffisance surrénale soit patente, type maladie d'Addison, soit moins évidente dysendocrinopathie complexe ou insuffisance secondaire à des agressions infectieuses toxiques ou métaboliques diverses. Les auteurs américains signalent en outre parmi les affections capables de s'accompagner d'hyperconcentrations sudorales : l'hypothyroïdie, certaines nephropathies, la méningite tuberculeuse, l'oblitération

artérielle qui provoquerait une hyperconcentration dans le territoire cutané correspondant.

Pour Salazar de Soulza, il faut ajouter les états d'athrepsie ou d'hypothrepsée. Il constate une moyenne d'élimination de 60 meq/l de Cl contre un chiffre moyen de 35 meq/l pour les témoins. Il l'expliquerait comme le reflet d'une insuffisance surrénalienne, le taux de Cl baisserait par injection de DOCA. Les auteurs américains ne semblent pas avoir retenu cette éventualité comme une cause importante d'erreur d'interprétation.

Diagnostic différentiel

A la période néo-natale c'est le problème de l'ileus méconial et de sa cause qui peut être posé, et il faut éliminer l'imperforation anale, le mégacolon congénital, les sténoses duodénales, les occlusions mécaniques du grêle par malformation ou atrésie, par compressions ou volvulus.

Seule l'intervention chirurgicale permet de déceler la cause exacte de l'occlusion et de faire le bilan des lésions.

Chez le nourrisson et l'enfant, le diagnostic est parfois difficile, car la symptomatologie est dissociée ou trompeuse.

Dans les formes pulmonaires il faut éliminer une tumeur bénigne de la trachée et des bronches ou un corps étranger. Certaines laryngites sous-glottiques, la coqueluche, un épisode tuberculeux initial, l'asthme, certaines pneumapathies à virus, la dilatation des bronches.

Dans les formes à prédominance digestive, il est aisé de reconnaître : le mégacolon, la tuberculose intestinale, les syndromes cœliaques par intolérance au gluten.

Anatomie pathologique

Les lésions anatomiques que l'on retrouve au niveau du pancréas, du poumon, du foie, du tube digestif rendent compte des faits cliniques.

Les lésions du pancréas ne manquent jamais.

Macroscopiquement le pancréas est normal ou congestif, granuleux, lobulé, sa consistance est dure.

Microscopiquement les lésions rassemblent, à des degrés divers, les lésions de mucose, les dilatations pseudokystiques des acinis puis l'atrophie, la dilatation des canaux excréteurs, la fibrose se substituant peu à peu au tissu glandulaire.

Les îlots de Langerhans sont normaux.

Le tissu fibreux périlobulaire est abondant, il sépare les lobules les uns des autres, il est tantôt riche en cellules, tantôt peu habité. On peut y rencontrer des plasmocytes, des lymphocytes, cette sclérose pénètre dans les lobules écartant les acinis les uns des autres, bouleversant la structure interne de l'organe.

Le parenchyme glandulaire. La sclérose étouffe et écrase les acinis dont le nombre est considérablement diminué, certaines formations glandulaires ont conservé une structure normale, mais la plupart ont subi une évolution kystique.

La cavité habituellement arrondie est tapissée d'éléments plats ne contenant aucun grain de sécrétion, au centre on trouve des grains anhistes, ces amas sont nombreux, arrondis ou ovalaires, éosinophiles, de teinte rouge sombre à la coloration d'Hochkiss, réaction caractéristique des mucopolysaccharides.

Les canaux excréteurs peuvent être normaux, surtout dans leur portion distale. Les formations canaliculaires périlobulaires sont le plus souvent atteintes. Elles sont occupées par une substance anhiste.

Les lésions pancréatiques s'aggravent avec l'âge.

Les lésions pancréatiques semblent secondaires à l'obstruction mécanique des acinis et des canaux excréteurs par un mucus anormal.

L'aspect du pancréas dans la mucoviscidose peut être simulé par des altérations cadavériques ou par une fibrose secondaire à une pancréatite chronique, par les kystes du pancréas exceptionnels, l'aplasie ou l'hypoplasie du tissu pancréatique exocrine, la sténose ou l'atrésie congénitale des canaux excréteurs.

Les lésions siégeant sur le tube digestif intéressent tout au long de son trajet les glandes à mucus : hypersécrétion, concrétions éosinophiles : sont intéressés, l'œsophage, l'intestin, les glandes salivaires.

Le foie présente une stéatose localisée ou diffuse, il est le siège d'une évolution scléreuse.

Les canaux biliaires paraissent kystiques ou atrophiés. Ils contiennent une substance éosinophile plus ou moins mucicarminophile.

Les cellules de Kupfer sont normales.

La fibrose des espaces portes enserrent les divers éléments.

La veine porte, l'artère hépatique ne présentent pas de lésions.

Les lésions de l'appareil pulmonaire sont banales, d'abord lésions bronchitiques et alvéolaires, puis abcès péribronchiques débordant plus ou moins sur le parenchyme avoisinant.

Il existe une hyperplasie des glandes à mucus de la trachée et des bronches dilatées par une substance éosinophile.

La peau est normale, il n'existe aucune altération anatomique des glandes sudoripares.

Pathogénie

Une théorie pathogénique de la maladie doit rendre compte à la fois de la mucoviscidose et des anomalies sudorales. A l'heure actuelle, si l'on conçoit les raisons et les conséquences de la mucose, la cause des anomalies sudorales reste mystérieuse et la coexistence de ces deux ordres de trouble n'est pas comprise.

Dès 1933, Blackfan et Wolbach évoquent la possibilité d'une anomalie du mucus, et Farber, en 1944, construisait une explication pathogénique proposant le terme de mucoviscidose, c'est un trouble génétique de la sécrétion élaborée par toutes les glandes muqueuses.

Cette hypothèse reposait sur le caractère anormalement visqueux des sécrétions pancréatiques, biliaires, respiratoires et les affinités fortement éosinophiliques d'une substance « mucose », retrouvée dans les canaux excréteurs des glandes à mucus de l'intestin, de l'arbre respiratoire, des glandes salivaires, du pancréas.

La viscosité anormale des sécrétions élaborées serait responsable des manifestations cliniques :

Insuffisance pancréatique, puis des manifestations anatomiques du pancréas, de l'intestin grêle, du foie

éventuellement, enfin des manifestations pulmonaires, par un mécanisme d'obstruction.

Farber évoquait une déficience de mucinase et donc en faisait une maladie enzymateuse.

En 1956, Di Sant Agnese et Dische trouvaient dans le contenu duodénal de sujets atteints de fibrose une mucoprotéine anormale insoluble dans l'eau après précipitation par le benzène éthanol; on ignore toutefois si ces glycoprotéines anormales se retrouvent dans les sécrétions bronchiques et la bile.

L'électrophorèse à pH 5 de la fraction protidique du suc duodénal montre une fraction se déplaçant dans un sens opposé à celui des témoins, et donc l'existence d'une protéine anormale.

Le mucus est plus résistant à la digestion trypsique, plus facilement rompu par un acide fort que le mucus normal.

De nombreux enzymes peuvent être en cause dans la formation d'un mucus anormal, mais l'anomalie intéresse toutes les glandes exocrines.

Essayons de voir quelles explications on peut apporter à l'anomalie sudorale.

Rappel physiologique de la sudation.

Les glandes sudoripares se divisent en deux groupes distincts par leur anatomie, leur physiologie et leur topographie.

Le groupe des glandes apocrines, le moins important, est surtout présent dans les régions axillaires et périnéale, il ne se développe qu'à la puberté. La sueur est une sécrétion du type apocrine, c'est-à-dire qu'elle provient d'une fonte cellulaire partielle, cette sueur alcaline est riche en acides

gras, en ammoniaque et déchets organiques, caractères qui la différencient de la sueur du type exocrine. La commande nerveuse de ces glandes, semble être d'origine sympathique, adrénergique. Le système apocrine est surtout influencé par les perturbations émotionnelles. Il est, par contre, très peu sensible aux stimulations thermiques.

Le groupe des glandes exocrines nous intéresse particulièrement, il constitue pratiquement l'ensemble du système glandulaire sudoripare.

L'anatomie de ces glandes, voisine de celle du groupe précédent, est bien connue : on distingue une portion profonde sécrétoire située dans le derme composée d'un peloton glandulaire ou glomérule. Chaque anse de ce glomérule est formée d'une seule assise de cellules prismatiques, doublée extérieurement d'une gaine de cellules myoépithéliales et de cellules conjonctives riches en éléments élastiques. L'extrémité de ce glomérule est en continuité avec la partie distale ou tube sudorifère, ce tube constitué d'une double ou triple assise cellulaire est lui-même gainé d'éléments myoépithéliaux et conjonctifs, il rejoint la surface des téguments en décrivant de nombreuses spirales qui traversent l'épiderme. L'assise cellulaire interne du tube est revêtue d'une épaisse cuticule qui borde la lumière du conduit au voisinage du glomérule. Civatte décrit une dilatation ampullaire, sorte de pièce intermédiaire entre le tube et le glomérule, son assise interne ne présenterait pas de cuticule.

La sécrétion sudorale a lieu au niveau du glomérule, l'existence d'enclaves cytoplasmiques graisseuses, pigmentaires, glycogéniques surtout, témoi-

gnent de l'activité sécrétoire des cellules. Cependant, certains histologiques ont observé au niveau des cellules tubulaires des formations intracytoplasmiques qu'ils assimilent à un chondriome et à des grains de glycogène, ce qui traduirait une activité sécrétoire à ce niveau.

La sueur s'accumule dans la zone initiale ampullaire puis progresse le long du tube.

L'excrétion sudorale semble en rapport avec la mise en tension des éléments élastiques et myoépithéliaux dont nous avons signalé la présence. Elle aboutit à l'émission de la sueur à l'air libre sous la pression de 250 mm de mercure.

Le peloton glomérulaire est en contact intime avec un réseau capillaire artério-veineux et lymphatique, ce réseau serait distinct d'un deuxième réseau vasculaire ramifié autour des tubes excréteurs sans que l'on puisse décrire un système porte comme au niveau des reins.

Les glandes sudoripares sont en rapport avec des terminaisons nerveuses ou nerfs sudoraux distincts anatomiquement et physiologiquement des nerfs vaso-moteurs voisins.

Ces fibres nerveuses appartiennent au système sympathique mais sont du type cholinergique. On sait que les substances à effet muscarinique, comme la pilocarpine ou certains dérivés synthétiques de la choline, ont des vertus diaphorétiques lorsqu'on les introduit par voie intradermique et que cet effet est inhibé par l'atropine. L'intermédiaire chimique des fibres sudorales est l'acétylcholine comme en témoignerait entre autres preuves la présence d'une cholinestérase spéciale au voisinage immédiat des glandes sudoripares.

Bien que certains admettent deux types de cellules sécrétoires, les unes sensibles aux terminaisons cholinergiques, les autres aux adrénergiques, la majorité des auteurs admet que les fibres adrénergiques commandent essentiellement les éléments myoépithéliaux, les fibres adrénergiques joueraient donc un rôle dans l'excrétion sudorale, mais non dans la sécrétion proprement dite.

Cooke et Gochberg font remarquer que les glandes bronchiques, les parotides, le pancréas exocrine sont également des glandes à commande cholinergique.

Composition de la sueur exocrine.

La sueur exocrine est une solution aqueuse complexe qui contient des sels minéraux, des corps gras, des protides, une dose infime de sucres, des oligo-éléments, des vitamines, des enzymes, des déchets comme l'urée, l'acide urique, l'ammoniaque.

Le chlore, le sodium représentent avec l'acide lactique les éléments essentiels qui règlent l'osmolarite de la sueur.

La concentration osmotique du sodium est normalement un peu plus forte que celle du chlore. Di Sant Agnese fournit des chiffres de 59 meq/l de sodium et 32 meq de chlore pour la sueur abdominale.

On trouve aussi du Ca, Mg et surtout K. de l'acide lactique, l'acide citrique, des phosphates et sulfates, ainsi que de l'acide carbonique.

L'urée s'y trouve à des concentrations élevées supérieures à celles de ce corps dans le milieu intérieur.

Selon Schwartz, il existerait un rapport constant entre le taux de l'urée sudorale et celui de l'urée sanguine.

La sueur contient aussi de l'acide urique et de l'ammoniaque, qui prouve l'existence d'une activité de synthèse.

Il existe un certain taux de protides dont cinq ou six acides aminés essentiels : quelques-uns comme l'arginine ou l'histidine s'y trouveraient à une concentration supérieure à celle de ces corps dans le plasma.

Le taux de ces acides aminés, reflet pour certains de l'activité glandulaire, semble indépendant de leur concentration plasmatique.

Parmi les vitamines, il faut citer les vitamines C, K et toutes celles du groupe B.

Elle contiendrait une quantité notable de phosphatase alcaline, on peut diviser ces composants en 3 groupes :

— Ceux qui se trouvent à des concentrations plus basses que dans le plasma : essentiellement le chlore et le sodium;

— Ceux qui se trouvent concentrés comme l'urée, l'acide lactique, le potassium, certains acides aminés.

Les composants étrangers au milieu intérieur.

Facteur influençant la concentration de la sueur en chlore et en sodium.

La topographie de la sueur influence sa teneur en sel.

La sueur de la paume des mains et de la plante des pieds est deux fois plus riche en chlore et sodium que celle du reste du corps.

La température de la peau et celle des plans sous-cutanés constitue un deuxième facteur susceptible de faire varier la teneur en sel qui s'élève avec les températures.

Le débit sudoral influence très nettement la concentration, c'est ainsi qu'au cours d'une stimulation thermique prolongée on assiste : dans un premier temps, alors que le débit augmente, la concentration en Cl et en Na s'abaisse, ce temps s'expliquerait par le lavage des tubes dans lesquels stagnait une sueur en se concentrant.

Dans un deuxième temps, le débit s'accroît, la concentration augmente pour atteindre les chiffres plafonds de 60 à 80 meq pour le chlore.

Ensuite, le débit et la vitesse de sudation s'exagèrent et le taux de chlore s'abaisse.

L'élévation de la température centrale exagère la concentration en chlore.

L'ingestion d'une grande quantité de chlorure de sodium produit un effet identique, le régime déchloruré sodique ne modifie pas la concentration.

Au cours des insuffisances surrénales, la concentration augmente ; à l'inverse, les injections de DOCA, d'ACTH, abaissent la concentration.

Gochberg cite encore les syndromes d'occlusion artérielle. Le mécanisme intime de la concentration en Cl Na de la sueur, et le rôle éventuel de la cortico-surrénale dans les variations de ce taux, ont fait l'objet de travaux importants.

La plupart des auteurs considèrent que la glande sudorale sécrète une sueur primitive. Les cellules tubulaires réabsorberaient une partie de l'eau et des composants.

Cette théorie qui assimilerait la glande sudorale à un petit nephron se heurte à des faits d'ordre histologique, le glomérule sudoral est très différent du glomérule rénal, et surtout l'exeistence d'une cuticule épaisse semble être un obstacle aux échanges à ce niveau.

Des faits histologiques sont compatibles avec le phénomène de réabsorption, on peut admettre qu'ils ont lieu au niveau de la partie ampullaire du tube, d'autre part, la présence d'un chondriome, de vacuoles, de grains de glycogène au niveau des cellules tubulaires expliquerait leurs activités sécrétoires enfin, l'existence d'un réseau capillaire autonome autour du tube s'explique mal si le rôle de celui-ci est passif.

Pour KUNO, le taux de chlore dans la sueur est en rapport avec le taux de chlore du liquide interticiel, dans lequel baigne le glomérule sudoripare. Le taux de chlore est donc directement influencé par l'état de vaso-dilatation des vaisseaux voisins.

Ainsi s'expliquerait l'augmentation du taux de chlore lorsque le débit augmente.

Selon CONN qui adopte la théorie de la sécrétion-réabsorption, l'hypocorticisme provoquerait une réduction de la réabsorption tubulaire du sodium, d'où augmentation du taux de chlorure de sodium. L'hypocorticisme favoriserait le phénomène inverse. SCHWARTZ aboutit à des conclusions opposées. Cet auteur a étudié le rapport qui lie la concentration en Na dans la sueur. Au-dessus d'un débit de 5 g par mètre carré de surface corporelle et par heure, l'élimination du sodium serait directement proportionnelle au débit sudoral. Il admet que la quantité fixe de sodium réabsorbé par le tube par mètre carré et par minute est de : 200 meq.

Pour des débits égaux, c'est la sueur la plus riche qui suppose le processus de réabsrption le plus intense.

Il persiste donc de très nombreuses et importantes inconnues pour expliquer les variations physiologiques et pathologiques du taux des chlorures. Le rôle essentiel dévolu aux glandes exocrines paraît bien être l'élimination de l'eau dont on sait l'importance primordiale pour la thermo-régulation. Cette eau ne peut s'éliminer qu'en entraînant des électrolytes, mais ce phénomène obligatoire se présente comme surajouté et éventuellement préjudiciable s'il est excessif ou mal contrôlé.

Pour expliquer la pathogénie de la mucoviscidose il n'est possible de formuler que des hypothèses difficiles à contrôler.

Gochberg et Cooke ont tenté d'apporter une réponse.

La haute concentration en chlore et sodium ne peut s'expliquer par aucun des facteurs connus.

La première hypothèse suggèrerait un excès de la réabsorption tubulaire de l'eau, mais alors on devrait noter une nette différence entre le débit sudoral des témoins et des malades et il n'en est rien.

La deuxième supposerait un défaut de réabsorption tubulaire du chlore et du sodium, mais en se référant aux travaux de Schwartz les sueurs très concentrées correspondent à une forte et non à une faible réabsorption des électrolytes sudorifères.

La troisième hypothèse imagine que la sueur glomérulaire est déjà anormale, hyperconcentrée en chlore et en sodium. C'est le travail glomérulaire qui serait vicié.

Il s'appuie sur une étude thermodynamique du travail glandulaire pour tenter de la justifier.

Le travail glandulaire consiste à faire transiter l'eau du milieu intérieur vers les tubes excréteurs tout en maintenant dans la sueur formée un taux de chlore et de sodium inférieur aux taux plasmatiques de ces ions, or, les calculs montrent que pour effectuer ce travail osmotique, la quantité d'énergie utilisée par la glande sudoripare décroît au fur et à mesure que les concentrations sudorales se rapprochent de celles du plasma.

Le minimum d'énergie utilisée correspond à l'activité d'une glande éliminant le chlore dans la sueur à la concentration de 70 à 90 meq/l.

Les glandes des malades atteints de mucoviscidose se trouvent dans cette situation qui témoignerait d'une impossibilité pour elle d'utiliser une quantité normale d'énergie sécrétoire.

Ces malades présenteraient une « insuffisance sudorale » vis-à-vis de l'élimination de chlore et de sodium.

Gochberg suppose que cette incapacité est liée à un défaut de l'équipement enzymatique de la cellule glomérulaire.

En remarquant que toutes les glandes touchées dans la mucoviscidose sont des glandes à commande nerveuse cholinergique, il définirait l'affection comme une anomalie enzymatique héréditaire et familiale des glandes exocrines à commande cholinergique.

Cette hypothèse n'est pas vérifiable à l'heure actuelle, mais elle a le mérite d'être capable de fournir une hypothèse applicable à l'ensemble des manifestations de la mucoviscidose.

On peut la considérer comme une maladie des glandes exocrines.

Est-ce une maladie métabolique par anomalie des intermédiaires chimiques intervenant dans le métabolisme cellulaire des glandes exocrines ? Un point est acquis, la sueur des malades atteints de mucoviscidose est sécrétée avec une énergie moindre.

Cette diminution d'énergie pour l'activité sécrétire entraîne une augmentation de la concentration des sécrétions muqueuses en matériel solide et en chlore et sodium.

Deux hypothèses sont en présence :

— Soit un dysfonctionnement du système nerveux autonome affectant toutes les glandes répondant aux stimulations cholinergiques, mais les systèmes chimiques en défaut dans un tel déficit sont inconnus.

Cette hypothèse permet mal d'expliquer les formes dissociées.

La découverte d'une anomalie de la cholinestérase rapprocherait cette hypothèse de la pcécédente.

Soit une maladie enzymatique.

On peut difficilement ne pas évoquer devant cette maladie héréditaire susceptible de se traduire chez les collatéraux des sujets atteints de l'anomalie la plus constante trouvée chez ceux-ci une théorie génétique biochimique couplant les gènes et les enzymes suivant la règle de un pour un, et ne pas la ranger dans les anomalies métaboliques héréditaires.

Mais il ne faut pas perdre de vue que dans ces affections, la maladie enzymatique est toute entière expliquée par l'altération d'un seul gène.

Une altération génique se manifesterait au moment de la production des mucoprotéines des glandes muqueuses.

La viscosité suggère de plus grosses molécules plus polymérisées.

On peut concevoir l'altération d'un gène à activité pleiotropique. Cette altération portant sur l'anomalie de constitution des mucoprotéines et sur l'activité des glandes sudorales.

Ce serait donc une maladie héréditaire par défaut métabolique du système exocrine à manifestations multiples et dissociées.

Etude génétique

Si l'anomalie biologique qui préside à la réalisation de la mucoviscidose n'est pas élucidée, son origine génétique a pu être démontrée grâce à un travail statistique fait par différents auteurs réunissant les observations de familles d'enfants atteints de mucoviscidose.

Di Sant Agnese a réuni 550 observations dont 254 avec tests sudoraux, Steinberg 141 familles, Lowe 118 familles, Carter et Bodian 77 familles, Lamy Frezal et Repesse 47 familles, Baumann 42 familles, Bernheim 41 familles.

L'étude doit porter sur les frères et sœurs, sur les parents.

Il ressort de ces études que l'incidence du sexe est nulle. Filles ou garçons seront frappés au hasard.

L'âge des géniteurs n'intervient pas non plus, ainsi que le rang de naissance.

L'étude des jumeaux est importante à l'appui de la transmission héréditaire d'une maladie, or, dans ce cas précis la littérature est trop pauvre pour pouvoir apporter des conclusions valables.

On a cherché à faire la preuve du caractère récessif de sa transmission. Tous les parents des

enfants atteints sont vivants, aucun n'est atteint de façon cliniquement apparente.

La biologie, à l'heure actuelle, permet d'ouvrir le chapitre des formes mineures de la maladie.

Il ne semble pas qu'il faille attacher une importance primordiale au taux de consanguinité.

Le critère fondamental de la récessivité est, qu'il doit exister un sujet taré pour trois enfants normaux, mais les statistiques sont faussées du fait qu'en sont exclues un certain nombre de familles où les parents hétérozygotes n'ont pas eu d'enfants tarés.

Aussi certains auteurs ont proposé des méthodes correctives dans le calcul statistique, mais, il semblerait que malgré les corrections apportées, le chiffre trouvé de tarés soit supérieur au chiffre attendu statistiquement, le calcul ayant été fait dans l'hypothèse d'une tare récessive due à un seul gène.

Les calculs refaits en partant de l'hypothèse d'une tare récessive due à deux gènes pathologiques existant sur deux chromosomes différents, sont très voisins des chiffres trouvés réellement.

Aussi, retient-on l'hypothèse de la transmission héréditaire selon un mode récessif dimérique.

Le caractère de l'affection est d'entraîner une forte mortalité en bas âge. Comment peut-on alors expliquer le maintien de sa fréquence à un taux si élevé ?

On ne peut prouver à l'heure actuelle que des sujets homozygotes tarés, cliniquement atteints d'une forme mineure soient capables de se reproduire.

Lamy et Frezal soulignent que la possibilité théorique qu'ont les hétérozygotes de disposer d'un

avantage sélectif sur les homozygotes normaux ne peut être négligée, mais aucun fait ne vient actuellement l'étayer, une troisième possibilité résulte d'un calcul de Goodman et Reed qui affirment que le taux de mutation de cette maladie est très élevé : 0,7 à 1 $\times$ 10^{-3}. On sait que le calcul des taux de mutations pour les tares récessives est hasardeux.

Mais partant de l'hypothèse de l'existence probable de deux gènes à l'origine de sa transmission, la cumulation de leur propre taux de mutation pourrait expliquer ce chiffre très élevé.

Il est intéressant de pouvoir dépister les hétérozygotes, dont d'après le calcul la fréquence devrait être relativement fréquente, en effet, le nombre de tarés homozygotes est de 1 ‰, la fréquence du gène dans la population générale est de 1/31, celle des hétérozygotes de 1/15 soit 1,6 % des individus pris au hasard dans une transmission monomérique.

Di Sant Agnese a publié en 1959 les résultats suivants : dans un groupe contrôle de 50 adultes de 20 à 80 ans pris au hasard, 100 % des dosages de chlore donnent un chiffre inférieur à 50 meq/l. 17 % des parents de tarés et 29 % des germains asymptomatiques ont un résultat supérieur à 50 meq/l.

Si le trait de de l'hétérozygotisme était toujours démasqué par ce test, 100 % des parents et 66 % des germains devraient en réalité présenter de telles anomalies.

Mais, Di Sant Agnese augmente la précision de ces résultats par une épreuve dynamique, par injection de cortisone chez les homozygotes au taux de chlore et de sodium très élevé, le taux d'élimina-

tion de chlore et de sodium ne varie pas après l'épreuve.

Chez un certain nombre de sujets suspects, l'agression entraîne une forte élévation du taux des électrolytes de la sueur, mais si l'hypothèse de la dimerie était retenue le génotype des hétérozygotes n'étant pas uniforme (Aa/Bb, Aa/BB, Aa/Bb) la positivité des tests d'hétérozygotisme pourrait varier avec la constitution de ces génotypes.

Traitement

En premier lieu, l'insuffisance pancréatique doit être traitée par le régime.

Le régime doit être hautement calorique pour compenser les pertes des aliments non digérés.

Il doit être riche en protéines (25 %), riche en sucres et pauvre en graisses.

La diminution de la ration lipidique n'agit qu'en modifiant l'aspect des selles et en restreignant la diarrhée.

Le rôle du lait maternel est de retarder l'apparition des phénomènes digestifs mais est sans effet sur le risque d'infections pulmonaires.

Pour le nourrisson nourri au lait artificiel il faut l'enrichir en protéines avec des hydrolysats de caséine.

Il faut adjoindre la prescription de sel à la dose de 2 g par jour, dose que l'on doit augmenter par temps chaud. Le manque d'assimilation de vitamines liposubles doit être compensé par une administration large de ces vitamines.

Le rôle des ferments pancréatiques est négligeable sur les phénomènes d'assimilation, mais contribue à améliorer l'aspect des selles.

Chez l'enfant plus grand, on commence par un régime strict que l'on élargi progressivement.

Le traitement de l'atteinte pulmonaire fait appel

aux antibiotiques à large spectre qu'il faut administrer à doses fortes et prolongées. Les critères de l'amélioration sont la courbe de poids, la courbe de température et l'aspect radiologique des poumons, on a intérêt à associer et à alterner les antibiotiques pour éviter l'apparition de résistance des germes. Dans les phases aiguës avec obstruction bronchique, les médicaments fluidifiants ou mouillants ne sont guère efficaces.

Les broncho-dilatateurs augmentent la capacité respiratoire.

On peut, dans les cas d'obstruction massive, tenter la broncho-aspiration.

Il faut éviter les barbituriques étant donné la sensibilité aux facteurs de dépression centrale de ces malades.

Le traitement du cœur pulmonaire fait appel à la digitaline.

Enfin, le coup de chaleur est traité par les méthodes de réhydratation d'urgence.

Le pronostic en est variable.

L'iléus méconial reste l'accident le plus grave de la maladie. La précocité de l'intervention chirurgicale comporte des chances de succès. L'avenir de l'enfant dépend des manifestations ultérieures.

L'apparition de l'infection pulmonaire, au cours des premiers mois de la vie est un élément très défavorable et, malgré le secours des antibiotiques, les chances de survie sont inexistantes.

Quand l'infection pulmonaire est plus tardive, le pronostic dépend de la précocité du traitement et la sensibilité aux antibiotiques.

Les formes frustes sont compatibles avec une activité et un développement normal.

Conclusion

L'observation clinique de trois cas de mucoviscidose nous permet de reprendre les grandes lignes de cette maladie :

L'anomalie de sécrétion des glandes à mucus, découverte d'ordre histologique, permet d'expliquer la symptomatologie.

Iléus méconial, occlusion néo-natale, provoquée par le bouchon méconial pathologique.

Chez le nouveau-né et l'enfant : troubles intestinaux par défaut d'enzymes pancréatiques.

Troubles pulmonaires par obstructions bronchiques et infections surajoutées.

La découverte de l'anomalie sudorale sans traduction histologique simplifie le diagnostic et bouleverse les conceptions pathogéniques.

Sur le plan pratique des techniques simples et peu sujettes à erreur étant donné le grand écart qui séparent les chiffres normaux et pathologiques, permettent d'affirmer le diagnostic, et l'on sait que devant des formes monosymptomatiques le diagnostic peut être hésitant.

La mise en route des traitements par antibiotiques de façon prolongée aux premiers signes d'infections respiratoires, contribue à améliorer le pronostic dans les formes les moins graves.

La découverte de l'anomalie sudorale a donc contribué à améliorer le pronostic de cette maladie ; sur le plan théorique, elle a élargi le cadre de l'affection que l'on doit considérer comme une atteinte de tout le système glandulaire exocrine.

De nombreuses théories ont été échaffaudées mais ce ne sont encore que des hypothèses que les moyens actuels d'investigation ne permettent pas de contrôler.

On peut cependant affirmer le caractère héréditaire de la maladie, et il semble que l'origine de la maladie se trouve au niveau des gènes qui « falsifient » le message codé qu'ils sont chargés de transmettre.

Enfin, l'anomalie sudorale a permis d'entreprendre l'étude génétique et le perfectionnement des méthodes d'investigation permettra le dépistage de plus en plus précis des porteurs hétérozygotes tarés, et de pénétrer plus en avant le mode de transmission et le nombre de gènes en cause.

Le Président :
SOREL

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 14 juin 1961
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSEN (D. H.) et HODGES. — Celiac syndrome : Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of etiology. *Am. J. Dis. Child*, 1946, 72, 62.

ANDERSON (Ch.) et FREEMAN (M.). — A chemical study of mucus in fibrocystie disease of pancreas. *Arch. Dis. Child*, 1956, 31, 31.

BARBERO (G. J.), CHIN KIM (Th.). — A simplified technique for the sweat test in the diagnosis of fibrocyst;ic disease of the pancreas. *Pediatrics*, 1956, 18, 189.

BERNARD (E.), ISRAËL (L.) et DEBRIS (M.). — Bronchites chroniques et mucoviscidoses. Le test à la sueur. *Presse Médicale*, 68, 1691, 1960.

BERNHEIM et Coll. — La maladie fibrokystique des parenchymes glandulaires. Etude génétique de 41 familles. *Pédiatrie*, n° 1, 1961, p. 17.

WEEKS (M.M.) and BROWN (G. A.). — Sweat analysis in fibrocystic disease, chronic pulmonary disease and controls archives of disease in childhood, 33, 167, 1958.

BOURDIL. — Contribution à l'étude de la maladie fibrokystique du pancréas. *Thèse Médecine*, Toulouse, 1955.

Caussade-Neimann (N.). — Nouvelle contribution à l'étude de la fibrose pancréatique de l'enfant. Arch. Franç. Pédiatrie, 1951, 8, 6, 85.

Darling (R. C.), Di Sant Agnese (P. A.), Perera (G. A.). — Electrolyte abnormalities of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas. *A. M. J. Med* 1953, 225, 67.

Di Sant Agnese (P.). — Fibrocystic disease of the pancreas a generalized disease of excrine gland. *Jour. of Medical Association*, 160, 886, 1950.

Di Sant Agnese (B. A.). Grossmann (H.). Darling (R. C.). — Saliva tears and duodenal contents in cystic fibrosis of pancreas. *Pediatries*, 2, 506, 1958.

Fanconi (G.). Rossi (E.). Prader (A.). — Recentes acquissitions dans le domaine de la fibrose pancréatique avec bronchectasies. Schweiz *Need* Wischr, 1956, 86, 1187.

Hennequet (A.) et Marie (J.). — L'anomalie sudorale de la mucoviscidose. *Sem. Hôp. de Paris*, 1957, 33, 3130.

Lamy (M.). Jammet (M. L.). Aussanaire (M.) et Nezelof (Ch.). — Forme pulmonaire de la maladie fibrokystique du pancréas. Arch. Franç. Péd., 1948, 5, 365.

Lamy. — Précis de génétique médicale. Doin. éd.

Lamy (R.). Frezal. — Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant. Masson et Cie.

Lelong (M.). Colin (J.). Nezelof (C.), Polonowoski (C.). — Iodurie provoquée par ingestion d'huile et de savons iodés chez les nourrissons et les enfants. Arch. bioclin., 1952, 10, 5, 6, 278.

Lelong (M.), Colin (F.), Khoneisser. — L'épreuve d'iodurée provoquée. Arch. Franç. Pédiatrie, 1959, 1, p. 1.

Levesque (J.) et Coll. — Fibrose du pancréas, forme aiguë et familiale pseudo-coquelucheuse. Arch. Franç. Péd., 1954, 11, 636.

Lestradet et Azerad. — Le dosage du chlore dans les liquides organiques. Méthode rapide utilisable au lit du malade. *Presse Médicale*, 60, 373, 1952.

Lestradet (H.), Jacob (D.), De Menibas (Cl.). — Le test à la sueur. Arch. Franç. Péd., 1959, n° 4, p. 475.

Nezelof et Lancret. — Lésions de fibrose myocardique au cours de la maladie fibro-kystique du pancréas. Arch. Franç. Péd., 1959, n° 8, p. 1035.

Polonowski (C.) et Colin (J.). — Les explorations biologiques en pédiatrie.

Repesse. — Maladie fibro-kystique du pancréas. *Thèse Médecine*, Paris, 1958.

Shwachman (M.) et Coll). — Sweat electrolytic studies in mucovisdidis. *A. M. J. Dis Child*, 1955, 90, 614.

Shwachman (M.) et Gahm. — Studies in cystic fibrosis of the pancreas a simplitest for the detection of excessive chloride on the skin. New Engl. *J. Med.*, 1956, 255, 999.

Imprimerie Toulousaine
Vve Lion
16, rue Lakanal, 16

Dépôt légal : 2e trim. 1961 — Aa 363